

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/000836

International filing date: 24 January 2005 (24.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-044055
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

25. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 2 0 日
Date of Application:

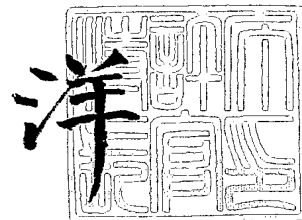
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 4 4 0 5 5
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 0 4 4 0 5 5]

出 願 人 独立行政法人理化学研究所
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 P6962
【提出日】 平成16年 2月20日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61B 3/00
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所内
 【氏名】 谷藤 学
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所内
 【氏名】 角田 和繁
【特許出願人】
 【識別番号】 503359821
 【氏名又は名称】 独立行政法人理化学研究所
【代理人】
 【識別番号】 100097515
 【住所又は居所】 東京都港区芝 5 丁目 2 6 番 2 0 号 建築会館 4 階 アサ国際特許
 事務所
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 堀田 実
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 027018
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0316342

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

眼球後面の黄斑部を含む網膜領域を非可視光で照明し観察する照明観察ステップと、眼球後面の黄斑部を含む前記網膜領域に可視フラッシュ光を照射して網膜機能を刺激する刺激ステップと、非可視光で照明された前記網膜領域の前記刺激前後の画像 A、B を撮像する撮像ステップと、刺激前後の前記画像 A、B から網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算ステップとを備え、

前記演算ステップにおいて、刺激前後の前記画像 A、B を予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示する、ことを特徴とする網膜機能の光学計測方法。

【請求項 2】

前記位置合わせにおいて、刺激後の画像 B に対して、平行移動、回転、拡大などの線形演算、または、非線形な画像変換を施し、

前記線形演算または画像変換を施した画像 B' と画像 A を適当な評価関数によって比較して、画像 A と位置合わせされた最適画像 B' を得る、ことを特徴とする請求項 1 に記載の網膜機能の光学計測方法。

【請求項 3】

前記位置合わせは、2つの画像 A、B' の重なり部分あるいは特徴点部分の対応する画素値 x_i 、 y_i (i は正の整数) の間の相関係数 r を [数 1] の式 (1) で計算し、1 に最も近い相関係数を与える変換をとる、

【数 1】

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad \dots (1)$$

ことを特徴とする請求項 2 に記載の網膜機能の光学計測方法。

【請求項 4】

前記画像表示は、刺激前の画像 A と刺激後の位置合わせされた最適画像 B' とから、対応する各画素に対して画像 A の明るさ a と B' の明るさ b の比 a/b 、又はその差分 $\Delta = a - b$ を演算し、前記比又は差分を画素位置に対応させて表示する、ことを特徴とする請求項 2 に記載の網膜機能の光学計測方法。

【請求項 5】

前記可視フラッシュ光は、波長 470 nm 以上、780 nm 以下の単発もしくはフリッカー (点滅) 光であり、

前記非可視光は、波長 800 nm 以上、1000 nm 未満の赤外光である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の網膜機能の光学計測方法。

【請求項 6】

眼球後面の黄斑部を含む網膜領域に可視フラッシュ光を照射して網膜機能を刺激する刺激装置と、前記網膜領域を非可視光で照明する照明装置と、該非可視光で照明された前記網膜領域の前記刺激前後の画像 A、B を撮像する撮像装置と、刺激前後の前記画像 A、B から網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算装置とを備え、

前記演算装置は、コンピュータを用いて刺激前後の前記画像 A、B を予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示する画像処理プログラムを有する、ことを特徴とする網膜機能の光学計測装置。

【請求項 7】

前記刺激装置は、波長 470 nm 以上、780 nm 以下の可視フラッシュ光を単発またはフリッカー状に照射するフラッシュ装置であり、

前記照明装置は、波長 800 nm 以上、1000 nm 未満の赤外光を連続的に発光する

赤外光発光装置である、ことを特徴とする請求項 6 に記載の網膜機能の光学計測装置。

【請求項 8】

被検者が固視できる固視点を網膜上に形成する固視点形成装置を備える、ことを特徴とする請求項 7 に記載の網膜機能の光学計測装置。

【請求項 9】

神経乳頭部付近からの反射光を選択的に減光し、黄斑部の画像を飽和しないように取得する光学フィルタを備える、ことを特徴とする請求項 8 に記載の網膜機能の光学計測装置。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 網膜機能の光学計測方法と装置

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、網膜機能の光学計測方法と装置に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

現在、一般的な眼科診断画像化技術として、眼底写真、蛍光血管造影法、網膜断層撮影等が知られている。

眼底写真は、患者の瞳を通して眼の内部を照明し、同時に眼底の一部を銀塩フィルムや CCD に撮像するものであり、眼底出血、網膜動脈硬化等の異常を検出できるが、網膜機能の検出はできない。

蛍光血管造影法は、蛍光剤を注入し、網膜の微小血管網の蛍光標識パターンを撮影するものであり、網膜脈管構造の欠陥は検出できるが網膜機能については間接的な情報しか得られない。

網膜断層撮影は、解剖学的に網膜断層を画像化するものであり、網膜の機能的異常は一切反映しない。

従って、従来の一般的な眼科診断画像化技術では、網膜の機能構造を直接検出し、診断等に役立てることができなかった。

【0 0 0 3】

一方、ある波長の光を大脳皮質などの神経組織に照射すると、刺激に伴う神経活動が起こった部位の反射光強度が変化することが知られている。この変化を「内因性信号」と呼ぶ。「内因性信号」は神経活動に伴う血液中のヘモグロビンの還元、血流あるいは血液量の増大、あるいは、神経組織の構造変化による光の吸収変化である。

【0 0 0 4】

また、この内因性信号を検出する手段として、ある波長の光を神経組織に照射し、その反射光の強度を連続記録する「光学計測法」が知られている。この光学計測法により、光を用いて神経の局所活動をマッピングし、例えば、サル第一次知視覚野の眼優位性コラムと呼ばれる二次元的な機能構造を簡単に抽出できる。

【0 0 0 5】

さらに、この光学計測法を網膜に適用して、網膜の機能構造を光学計測する技術として、【特許文献 1】が開示されている。

【特許文献 1】の「網膜機能を非侵襲的に画像化するシステムおよび方法」は、網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化するシステムであり、図 10 に示すように、網膜 51 を照明する画像化照明装置 52 と、機能的応答を誘導する網膜刺激照明装置 53 と、網膜画像化光学系 54 を介して網膜 51 から光を受光する画像化装置 55 と、画像化装置 55 から受信した画像をデジタル化して蓄積する画像取得手段 56 と、システムの動作を制御するとともに蓄積された画像を処理して網膜の機能に対応する示差機能信号を表すコンピューター 57 とを含むものである。

【0 0 0 6】

【特許文献 1】特表 2 0 0 2 - 5 2 1 1 1 5 号、「網膜機能を非侵襲的に画像化するシステムおよび方法」

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 7】

上述した特許文献 1 の手段は、網膜に定常的に近赤外光を照射し、網膜の神経細胞を活動させる可視光を照射した前後の網膜像の明るさの変化を計算するものである。しかし、内因性信号の変化は微小（例えば 0. 1 % 前後）であり、これを検出するためには、被検者に麻酔等を施し、その眼球を記録中厳密に固定する必要があった。

【0 0 0 8】

そのため、この方法を麻酔等を施さずに覚醒した被検者に適用（例えば早期診断のため）する場合、記録中に不可避免的に生じる被検者の眼球の僅かな動きにより、内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することが困難であった。また特に網膜に疾患のある患者においては、患者自身の固視が困難であり、眼球の動きに起因する問題は深刻であった。

【0009】

一方、ヒト網膜は、像が焦点を結ぶ中心部の「黄斑部」に視覚機能が集中するという特徴を有する。すなわち黄斑部は、錐体視細胞（光受容体）が最も集中し、正常な視力を維持するために最も重要な部位である。そのため、黄斑部の網膜機能を画像化することは、臨床眼科学あるいは網膜生理学において極めて重要である。

しかし、上述した特許文献1の手段では、刺激により生じる褪色やヘモグロビンの変化が相対的に大きいため、黄斑部の視細胞機能を純粋に反映する内因性信号の変化が検出できない問題点があった。

【0010】

本発明は、上述した問題点を解決するために創案されたものである。すなわち、本発明の第1の目的は、被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができる網膜機能の光学計測方法と装置を提供することにある。

また、第2の目的は、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号（網膜機能）の変化を、褪色やヘモグロビンの変化の影響から除外して検出することができる網膜機能の光学計測方法と装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明によれば、眼球後面の黄斑部を含む網膜領域を非可視光で照明し観察する照明観察ステップと、眼球後面の黄斑部を含む前記網膜領域に可視フラッシュ光を照射して網膜機能を刺激する刺激ステップと、非可視光で照明された前記網膜領域の前記刺激前後の画像A、Bを撮像する撮像ステップと、刺激前後の前記画像A、Bから網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算ステップとを備え、

前記演算ステップにおいて、刺激前後の前記画像A、Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示する、ことを特徴とする網膜機能の光学計測方法が提供される。

【0012】

また、本発明によれば、眼球後面の黄斑部を含む網膜領域に可視フラッシュ光を照射して網膜機能を刺激する刺激装置と、前記網膜領域を非可視光で照明する照明装置と、該非可視光で照明された前記網膜領域の前記刺激前後の画像A、Bを撮像する撮像装置と、刺激前後の前記画像A、Bから網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算装置とを備え、

前記演算装置は、コンピュータを用いて刺激前後の前記画像A、Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示する画像処理プログラムを有する、ことを特徴とする網膜機能の光学計測装置が提供される。

【0013】

上記本発明の方法と装置によれば、コンピュータを用いて刺激前後の画像A、Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示するので、被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができる。

【0014】

また、本発明の好ましい実施形態によれば、被検者が刺激を受ける波長470nm以上、780nm以下の可視フラッシュ光を単発またはフリッカー状に照射するフラッシュ装置を用いて、眼球後面の黄斑部を含む網膜領域を刺激し、被検者がほとんど認識できず刺激を受けない波長800nm以上、1000nm未満の赤外光を連続的に発光する赤外光発光装置を用いて連続的に画像を撮像するので、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号（網膜機能）の変化を、褪色やヘモグロビンの変化の影響から識別して検出することがで

きる。

【0015】

また、被検者が固視できる固視点を網膜上に形成する固視点形成装置を備える。

この構成により、被検者の固視を助け、被検者の眼球の動きを低減することができる。

【0016】

また、神経乳頭部付近からの反射光を選択的に減光し、黄斑部の画像を飽和しないように取得する光学フィルタを備える。

この構成により、黄斑部内および黄斑部周辺の血管の特徴点を指標に画像の位置補正ができる。

【発明の効果】

【0017】

上述したように、本発明の網膜機能の光学計測方法と装置は、被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができ、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号（網膜機能）の変化を、褪色やヘモグロビンの変化の影響から識別して検出することができる、等の優れた効果を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下、本発明を図面を参照して説明する。なお、各図において共通する部分には同一の符号を付し、重複した説明を省略する。

【0019】

図1は、本発明による網膜機能の光学計測装置の全体構成図である。

本発明の網膜機能の光学計測装置10は、照明装置12、刺激装置14、撮像装置16、演算装置18および固視点形成装置20を備える。

なおこの図において、13aは対物レンズ、13bは結像レンズ、13cは投光レンズ、13d、13eは集光レンズ、19b、19cはハーフミラーである。

【0020】

また、19aは周辺部でリング状の照明光束を反射し、中心部に撮影光束を通す開口が設けられた穴あきミラーである。21は、固視点を形成するための小孔が開けられたピンホール板であり、眼底黄斑部を誘導する目的でスライドできるようになっているのがよい。22はリングスリット板であり、照明光束をリング状にするための絞り板であり、中心部が遮蔽されたいわゆるドーナツ形状の開口からなる。

【0021】

照明装置12は、網膜領域2を観察用の非可視光3で照明する。照明装置12は、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光を連続的に発光する赤外光発光装置であるのがよい。この例において、照明装置12は、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光のみを発光するハロゲンランプであり、ハロゲンランプ12で発光した観察用の非可視光3は、ハーフミラー19bを透過し、穴あきミラー19aで反射して、対物レンズ13aを通り、眼球1の水晶体を介して黄斑部を含む網膜領域2に連続的に照射される。

【0022】

刺激装置14は、眼球1の後面の黄斑部を含む網膜領域2に刺激用の可視フラッシュ光4を照射して網膜機能を刺激する。刺激装置14は、フラッシュ装置14a、例えばXeフラッシュランプと干渉フィルタ14bからなる。フラッシュ装置14aは可視フラッシュ光を単発またはフリッカー状に照射する。また干渉フィルタ14bは、波長470nm以上、780nm以下の可視光のみを透過させる機能を有する。この例において、フラッシュ装置14aで発光した可視フラッシュ光4は、干渉フィルタ14bを透過しハーフミラー19bと穴あきミラー19aで反射して非可視光3と同一の光路となり、眼球1の水晶体を介して黄斑部を含む網膜領域2に短時間照射される。

【0023】

撮像装置16は、非可視光3で照明された網膜領域2の刺激装置12による刺激前後の画像A、Bを撮像する。撮像装置16は、例えばCCDカメラまたはビデオカメラである

。非可視光 3 で照明された網膜領域 2 の画像は、ハーフミラー 19 c を透過して撮像装置 16 で連続的に撮像し記憶されるようになっている。また、黄斑部内および黄斑部周辺の血管の特徴点を指標に画像の位置補正ができるように、神経乳頭部付近からの反射光を選択的に減光し、黄斑部の画像を飽和しないように取得する光学フィルタ 17 を備えるのがよい。

【0024】

演算装置 18 は、撮像された刺激前後の画像 A, B から網膜領域 2 の網膜機能の変化を検出する。演算装置 18 は、コンピュータを用いて刺激前後の画像 A, B を予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示する画像処理プログラムを有する。

【0025】

また、本発明の網膜機能の光学計測装置 10 は、更に被検者が固視できる固視点を網膜上に形成する固視点形成装置 20 を備える。この固視点形成装置 20 は、例えば刺激の弱い可視連続光のレーザ光源または点光源であるのがよい。この例で、固視点形成装置 20 で発光する刺激の弱い光は、ピンホール板 21 を通り、ハーフミラー 19 c で反射し、穴あきミラー 19 a を通って非可視光 3 と同一の光路となり、対物レンズ 13 a を通り、眼球 1 の水晶体を介して黄斑部を含む網膜領域 2 に連続的に焦点を結び、被検者の固視を助け、被検者の眼球の動きを低減するようになっている。

【0026】

図 2 は、本発明の方法を示すフロー図である。

この図に示すように、本発明の方法は、照明観察ステップ S1、撮像ステップ S2、刺激ステップ S3、演算ステップ S4 および出力（画像表示）ステップ S5 からなる。

照明観察ステップ S1 では、眼球 1 の後面の黄斑部を含む網膜領域 2 を観察用の非可視光 3 で照明し観察する。観察用の非可視光 3 は、波長 800 nm 以上、1000 nm 未満の連続赤外光である。この照明観察ステップ S1 は、すべての撮像が終了するまで継続するのがよい。

撮像ステップ S2 では、非可視光 3 で照明された網膜領域 2 の可視フラッシュ光 4 による刺激前後の画像 A, B を撮像する。この撮像ステップ S2 は、刺激ステップ S3 の前後で行い、特に刺激ステップ後には継続して複数の画像を連続的に撮像するのがよい。

刺激ステップ S3 では、眼球 1 の後面の黄斑部を含む網膜領域 2 に刺激用の可視フラッシュ光 4 を照射して網膜機能を刺激する。可視フラッシュ光は、波長 470 nm 以上、780 nm 以下の単発もしくはフリッカー（点滅）光である。

【0027】

演算ステップ S4 では、刺激前後の画像 A, B から網膜領域の網膜機能の変化を検出する。

演算ステップ S4 において、刺激前後の画像 A, B を予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示する。

また、この位置合わせにおいて、刺激後の画像 B に対して、平行移動、回転、拡大などの線形演算、または、非線形な画像変換を施し、線形演算または画像変換を施した画像 B' と画像 A を適当な評価関数によって比較して、画像 A と位置合わせされた最適画像 B' を得る。

【0028】

図 3 は刺激前後の画像 A, B の位置合わせ方法を模式的に示す図である。この図において、図 3A は、CCD カメラまたはビデオカメラで撮影された刺激前の画像 A であり、例えば、 1024×768 の画素（ピクセル）を有する。この各画素を順に 1, 2, 3, \dots , i, \dots , n とし、各画素の画素値（この例では明るさ）を x_i ($i = 1, 2, 3, \dots, i, \dots, n$) とする。同様に、図 3B は刺激後の画像 B であり、同様に各画素を順に 1, 2, 3, \dots , i, \dots , n とし、各画素の画素値を y_i ($i = 1, 2, 3, \dots, i, \dots, n$) とする。

また、画像 A, B のそれぞれの明るさの平均値を x , y の上に一で示す。

【0029】

位置合わせは、図3Cに示すように、画像Bに対して、平行移動、回転、拡大などの線形演算、または、非線形な画像変換を施し、線形演算または画像変換を施した画像B'を求め、2つの画像A、B'の重なり部分あるいは特徴点部分の対応する画素値 x_i 、 y_i （ i は n の正整数）の間の相関係数 r を[数2]の式(1)で計算し、1に最も近い相関係数を与える変換をとる。

もし、2つの映像が同一のものであれば、分子と分母が一致して、 $r=1$ になり、相違箇所が多いほど1より小さいか大きい値となる。画像Bに対して、画像B'をわずかつづらしながら、その都度画像Aとの相関係数 r を求め、相関係数 r が最も大きい値をとるズレ幅によって位置補正をし、その上で差分を計算する。

【0030】

【数2】

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad \dots (1)$$

【0031】

なお、本発明において、位置合わせ方法はこの方法に限定されず、周知の別の方法を用いてもよい。

【0032】

画像表示は、図2のステップS5において、刺激前の画像Aと刺激後の位置合わせされた最適画像B'とから、対応する各画素に対して画像Aの明るさ a とB'の明るさ b の比 a/b 、又はその差分 $\Delta = a - b$ を演算し、前記比又は差分を画素位置に対応させて表示する。

【0033】

上述した本発明の方法と装置によれば、コンピュータを用いて刺激前後の画像A、Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示するので、被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができる。

【0034】

また、波長470nm以上、780nm以下の可視フラッシュ光を単発またはフリッカー状に照射するフラッシュ装置を用いて、眼球後面の黄斑部を含む網膜領域を刺激し、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光を連続的に発光する赤外光発光装置を用いて連続的に画像を撮像するので、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号（網膜機能）の変化を、内因性信号以外の褪色やヘモグロビンの変化の影響から識別して検出することができる。

【0035】

以下、本発明の好ましい実施例を説明する。

神経活動の可視化メカニズムは、網膜細胞の可視光による刺激により、神経細胞の活動が起こり、酸素の消費・組織の微細構造の変化が生じて、近赤外光観察光の反射強度の変化を引き起こすものである（光散乱強度変化）。

また、これまで提案された信号検出方法（特許文献1）は、刺激直前の網膜像Aを撮影し、刺激後（細胞の活動中）の網膜像Bを撮影し、網膜像AをBで割って反射率を計算する、或いは網膜像Aから網膜像Bを引いて、反射率を計算するものである。

ただし、この変化はごく僅かであり、明るさの変化にして高々0.1%程度であった。そのため、覚醒した被検者においてこの微小な信号を高い信頼性で検出するためには、記録中に起こる被検者の眼球の微小な動きが大きな問題となる。

【実施例1】

【0036】

図4 A, Bは、刺激の前後の画像を示す図である。刺激直前の映像A（図4 A）に対して、刺激後・神経細胞活動中の映像B（図4 B）は、目視では認識できない程度（この例では0.1～0.2 mm）ずれている。

図5 A, Bは、本発明と従来例の網膜機能の変化を示す第1実施例である。従来方法により、神経活動中の網膜像Bを直前の網膜像Bで割った結果（図5 A）は、網膜の神経細胞の周知の典型的な活動パターンと一致していない。これは、神経活動中の画像B（図4 B）が刺激直前の映像A（図4 A）に対して僅かに右に動いているためである。

これに対して、本発明の方法により、画像のずれをあらかじめ補正しておくことにより、神経活動中の網膜像Bを直前の網膜像Bで割った結果（図5 B）のように、予想される（周知の）網膜の神経細胞の活動パターンが得られた。

【0037】

図6は、本発明による位置合わせ方法を示す模式図である。本発明の方法では、画像の割算を計算する前に、刺激前の映像Aに対して刺激後の映像Bの映像が一致するように、画像Bに対して、平行移動、回転、拡大などの線形演算、または、非線形な画像変換を施し、画像AとBを一致させる。

すなわち、このような変換を施した画像と画像Aを適当な評価関数によって比較し、最適な変換画像を得る。

位置合わせは、上述して相関係数 r を[数2]の式(1)で計算し、1に最も近い相関係数を与える変換をとる。

【0038】

なお、本発明において、位置合わせ方法はこの方法に限定されず、特異点を合わせる方法等の周知の別の方法を用いてもよい。

【実施例2】

【0039】

図7は、本発明と従来例の網膜機能の変化を示す第2実施例である。この図において、図7 Aは本発明の実施例であり、図7 CにAで囲む網膜領域の網膜機能の変化を示す図である。また、図7 Bは観察照明に可視光を使用した例であり、図7 CにBで囲む網膜領域の網膜機能の変化を示す図である。

【0040】

図7 Bに示すように、観察照明に可視光を使用した例は、黄斑部の機能を純粋に反映したものではなく、刺激により生じる褪色やヘモグロビンの変化が相対的に大きいため、黄斑部の内因性信号（網膜機能）の変化が検出できなかった。これに対して、本発明では、波長800 nm以上、1000 nm未満の赤外光で照明し撮像しているため、褪色やヘモグロビンの変化の影響を受けず、黄斑部の視細胞機能を純粋に反映する内因性信号の変化を精度よく検出していることがわかる。

【実施例3】

【0041】

図8は、本発明の網膜機能の変化を示す第3実施例である。この図において、図8 Aは正常網膜の眼底写真、図8 Bは錐体視細胞の解剖学的分布図、図8 Cは本発明の光学計測による黄斑部機能的トポグラフィー、図8 Dは図8 Cの横断面図である。

【0042】

図8 Aにおいて、中央部が黄斑部で、神経機能が最も高い部位である。また図中の矩形は、眼球後面の黄斑部を含む網膜領域（記録部位）を示している。

図8 Bは、錐体視細胞の網膜上の分布を示し、横軸は網膜中心部からの角度、縦軸は mm^2 当たりの視細胞数である。この図から明らかなように、視力に重要な錐体視細胞は、黄斑部で特に高い密度分布を持つ。

図8 C, Dは、本発明の光学計測によって得られた黄斑部機能的トポグラフィーである。この図から、黄斑部に一致する神経活動のピークが測定されていることがわかる。また、図8 Dの断面図は、図8 Bの解剖学的分布と良く一致しているのがわかる。

【0043】

図9は、網膜電図による神経活動の空間的分布を示す関連図である。この図において、図9Aは、本発明の光学計測方法による網膜領域（記録部位）であり、図9Bの網膜電図の記録部位と対応させてある。また、図8Bは、網膜電図であり、網膜後面の局所神経活動（ひとつひとつの波形）のうち、枠で囲まれた部分の活動の高さを、同じ部位で本発明の光学計測方法により得られた信号強度と比較した。

図9Cは、内因性信号（光学計測方法）と網膜電図での信号強度との相関図である。この図から、本発明の光学計測方法による信号強度が、網膜電図による電気生理学的な信号強度と強い相関を示しているのがわかる。

このように従来の検査法（網膜電図の記録）と遜色のない信頼性の高いデータを、本発明の方法により得ることが初めて可能となる。

【0044】

また本発明により、観察光として波長800nm以上の赤外光を用いることにより、明順応下での錐体視細胞機能、および暗順応下での杆体視細胞機能を分離してマッピングすることが可能である。

【0045】

なお、本発明は上述した実施形態及び実施例に限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々変更できることは勿論である。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】 本発明による網膜機能の光学計測装置の全体構成図である。

【図2】 本発明の方法を示すフロー図である。

【図3】 刺激前後の画像A、Bの位置合わせ方法を模式的に示す図である。

【図4】 刺激の前後の画像を示す図である。

【図5】 本発明と従来例の網膜機能の変化を示す第1実施例である。

【図6】 本発明による位置合わせ方法を示す模式図である。

【図7】 本発明と従来例の網膜機能の変化を示す第2実施例である。

【図8】 本発明の網膜機能の変化を示す第3実施例である。

【図9】 網膜電図による神経活動の空間的分布を示す関連図である。

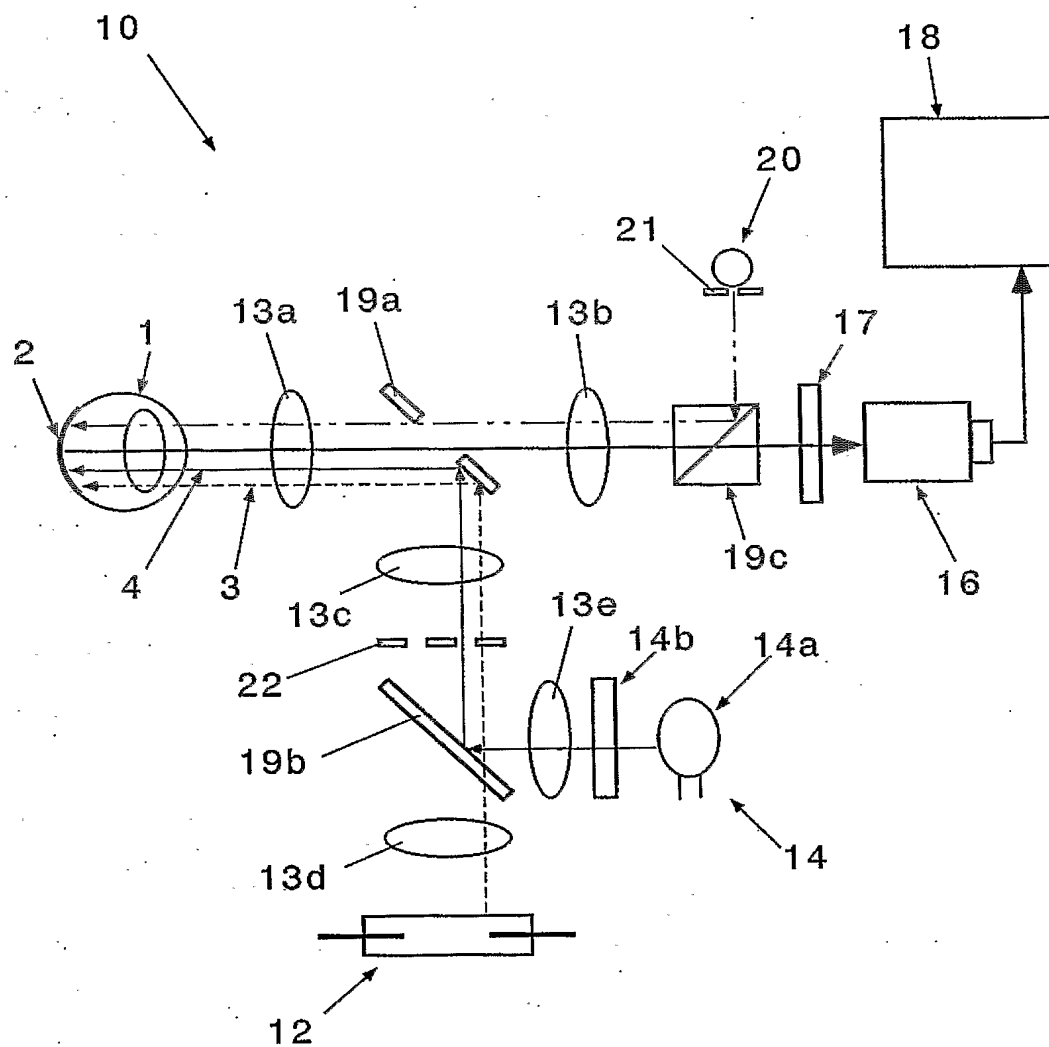
【図10】 「特許文献1」の「網膜機能を非侵襲的に画像化するシステムおよび方法」の模式図である。

【符号の説明】

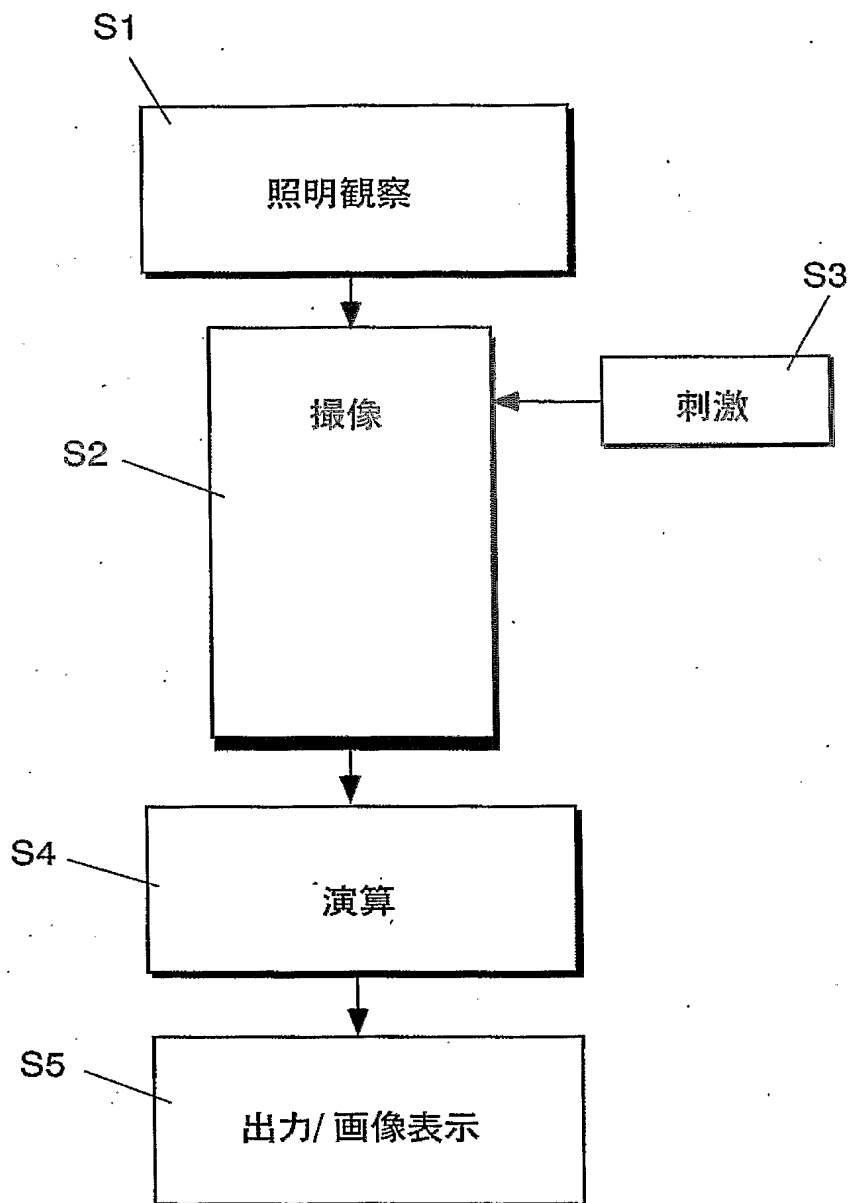
【0047】

- 1 眼球、2 網膜領域、3 非可視光（観察用）、
- 4 可視フラッシュ光（刺激用）、
- 10 網膜機能の光学計測装置、12 照明装置、
- 13a 対物レンズ、13b 結像レンズ、13c 投光レンズ、
- 13d, 13e 集光レンズ、14 刺激装置、
- 14a フラッシュ装置、14b 干渉フィルタ、
- 16 撮像装置、17 光学フィルタ、18 演算装置、
- 19a 穴あきミラー、19b, 19c ハーフミラー、
- 20 固視点形成装置、21 ピンホール板、
- 22 リングスリット板

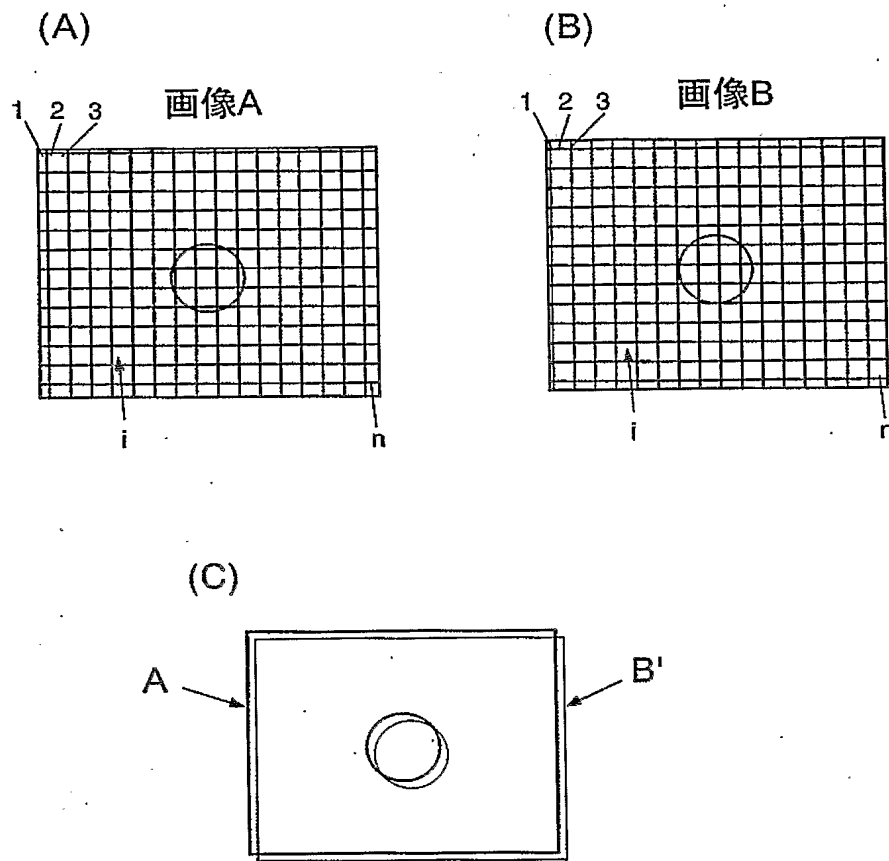
【書類名】 図面
【図 1】



【図 2】

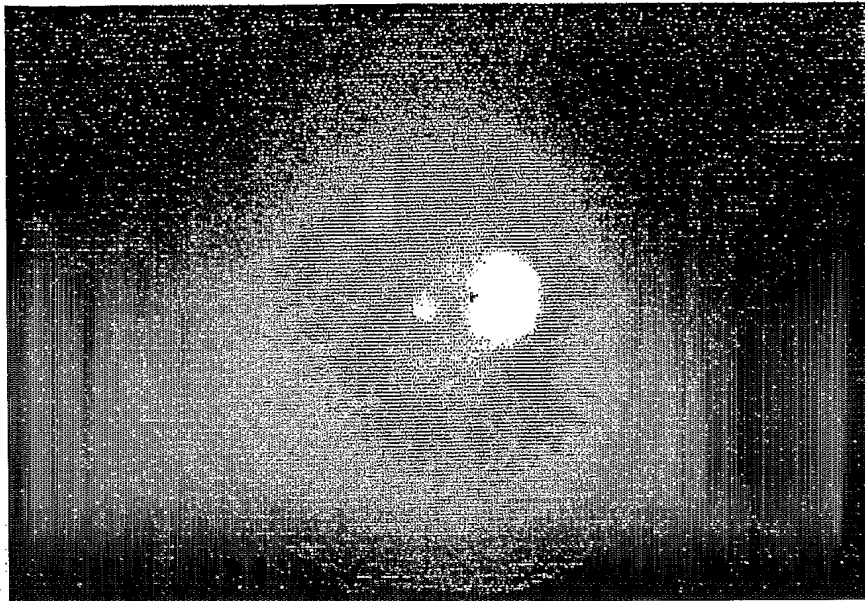


【図 3】



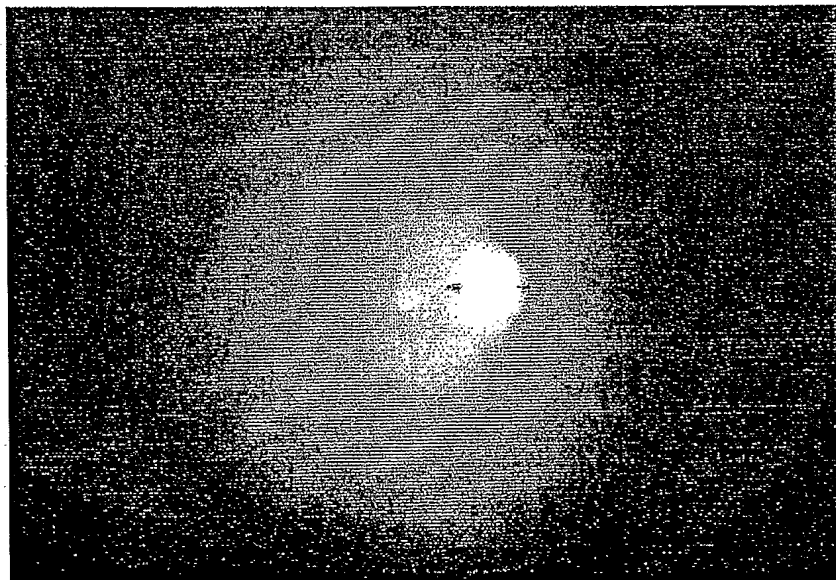
【図 4】

(A)



刺激直前の映像(A)

(B)

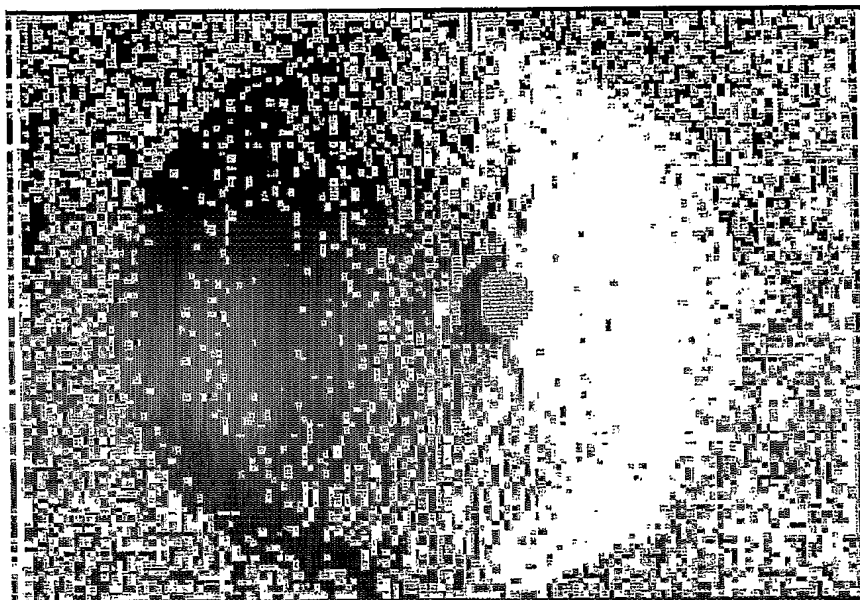


1.0mm

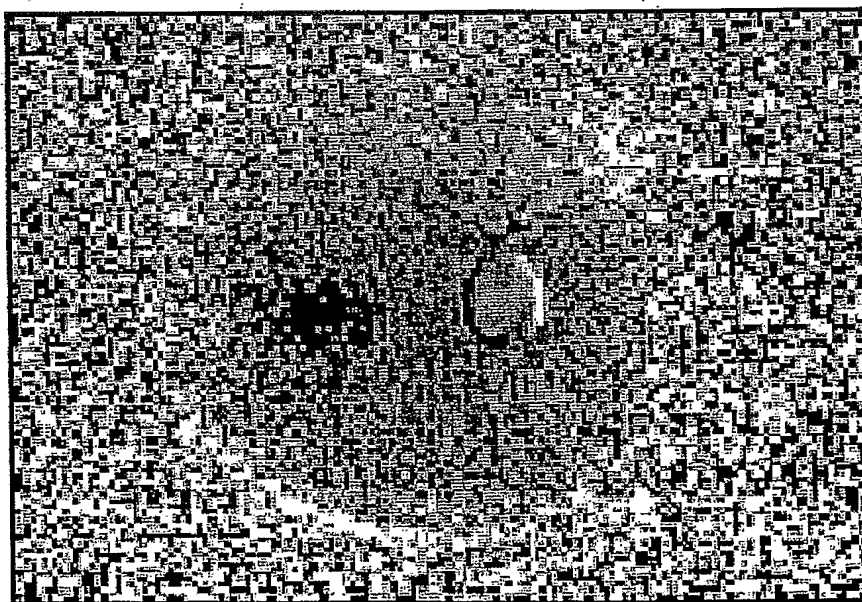
刺激後・神経細胞活動中の映像(B)

【図 5】

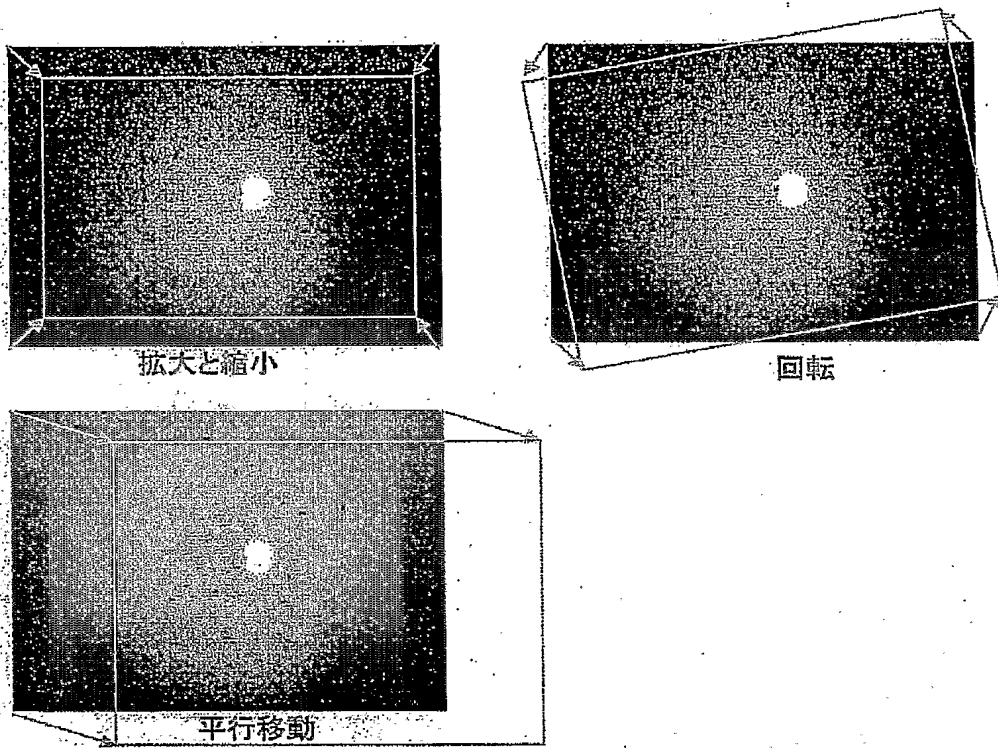
(A)



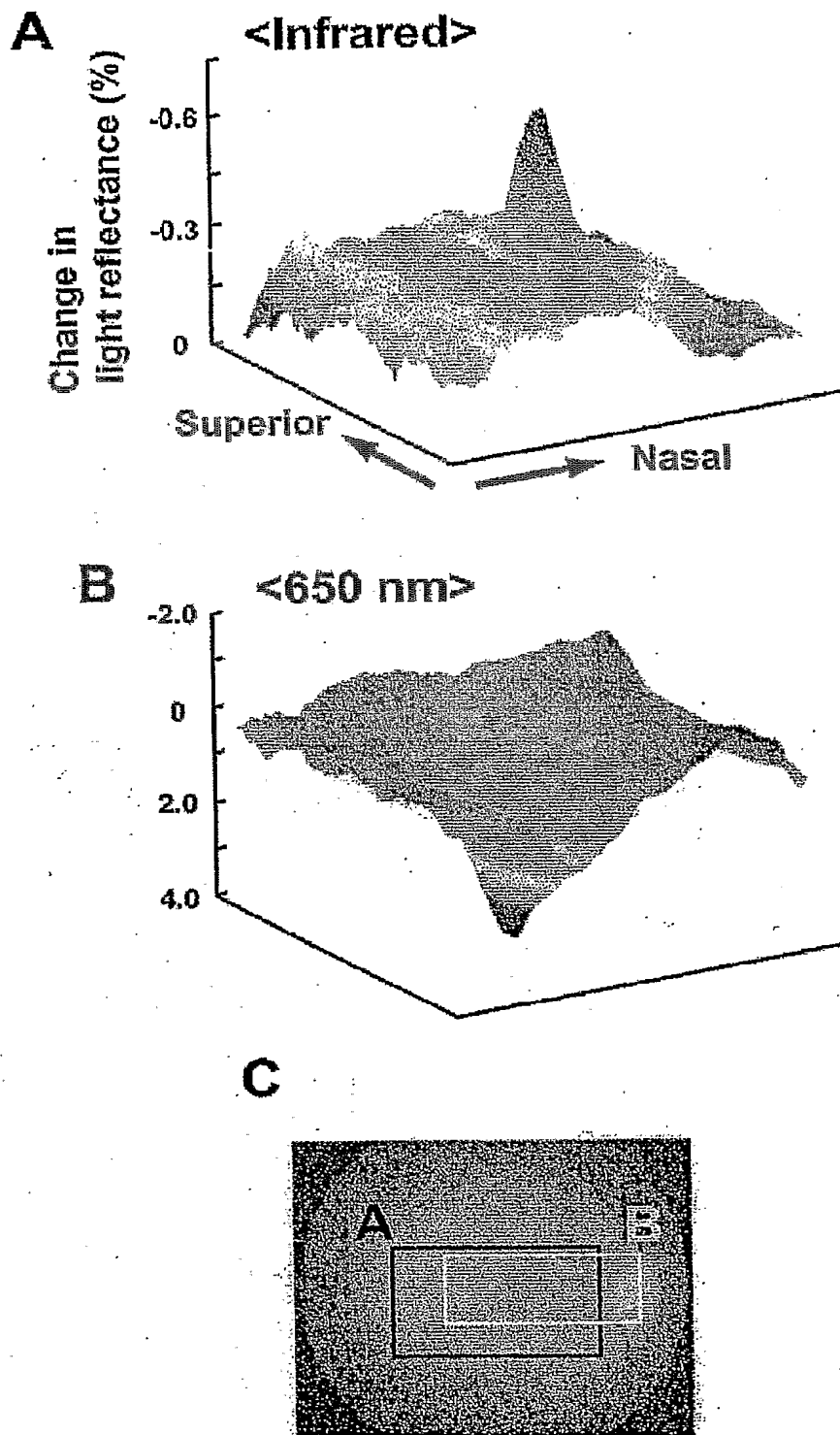
(B)



【図 6】

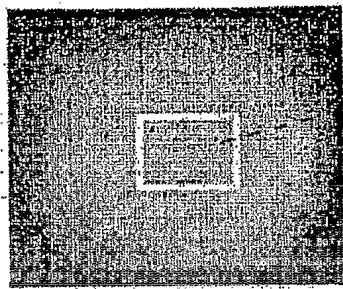


【図 7】



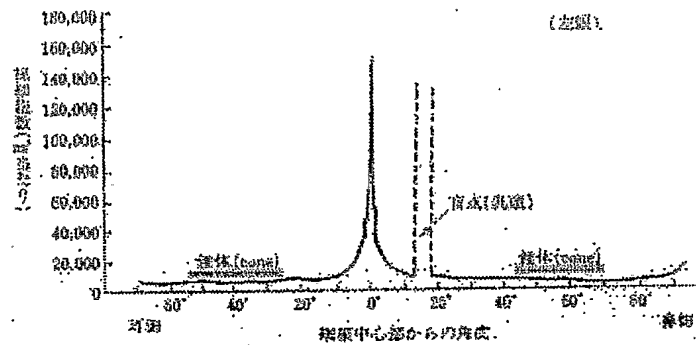
【図 8】

A 網膜の眼底写真
(中央が黄斑部)

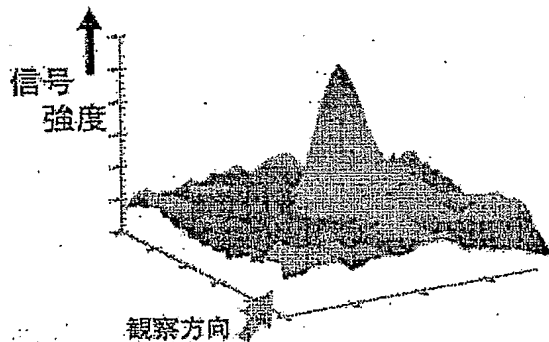


黄斑部

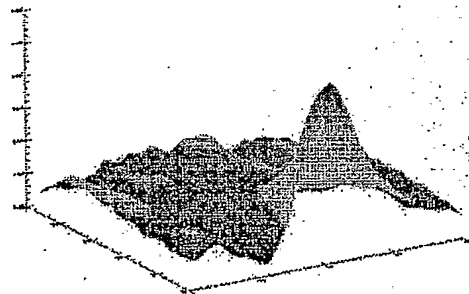
視細胞の解剖学的分布
(Osterberg, 1935)



C 光学計測による
黄斑部機能的トポグラフィー

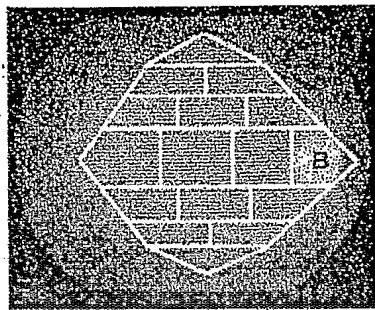


D Cの横断面



【図 9】

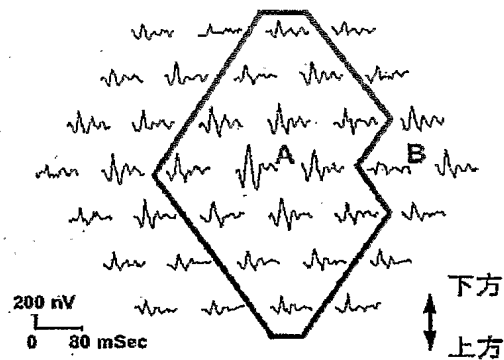
A 網膜上の計測部位



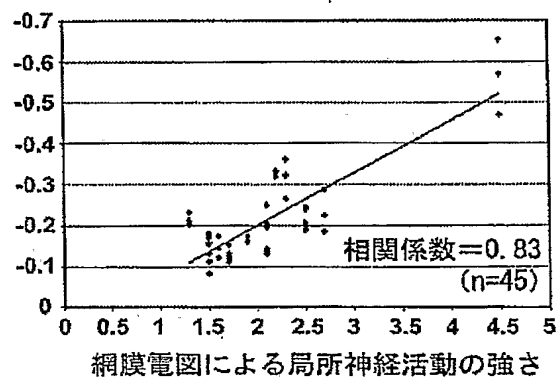
網膜上の計測部位(白線)

A 黄斑部

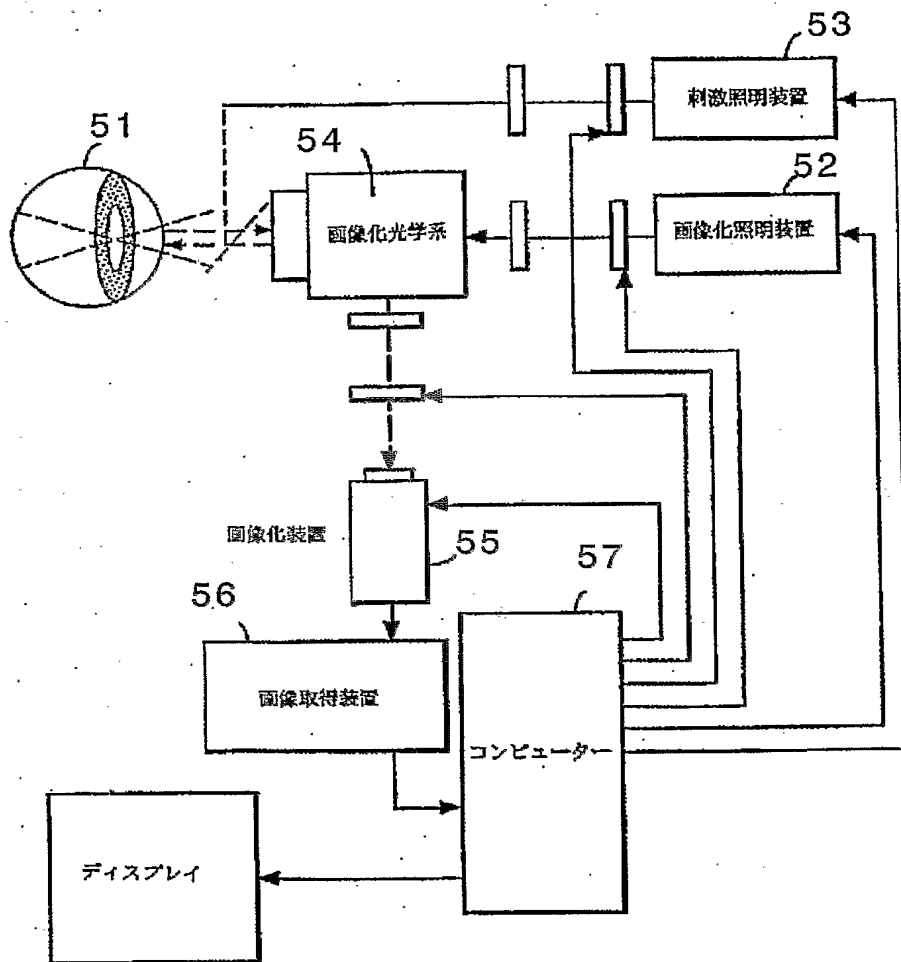
B 視神経乳頭部

B 網膜電図による
神経活動の空間的分布C 内因性信号（光学計測法）と
網膜電図での信号強度の相関

内因性信号の強度(網膜反射率の変化、%)



【図 10】



【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができ、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号（網膜機能）の変化を、褪色やヘモグロビンの変化の影響から除外して検出することができる網膜機能の光学計測方法と装置を提供する。

【解決手段】 眼球 1 の後面の黄斑部を含む網膜領域 2 を非可視光 4 で照明し観察する照明観察ステップ S 1 と、眼球後面の黄斑部を含む網膜領域 2 に可視フラッシュ光 3 を照射して網膜機能を刺激する刺激ステップ S 2 と、非可視光で照明された網膜領域 2 の刺激前後の画像 A, B を撮像する撮像ステップ S 3 と、刺激前後の画像 A, B から網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算ステップ S 4 とを備える。演算ステップにおいて、刺激前後の画像 A, B を予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示する。

【選択図】 図 2

特願 2 0 0 4 - 0 4 4 0 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 3 5 9 8 2 1]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号

氏 名

独立行政法人理化学研究所